

L3 ANSWER 1 OF 1 CA COPYRIGHT 2002 ACS  
 AN 84:43857 CA  
 TI Alkanoic acid derivatives containing a pyridine ring  
 IN Maeda, Ryoze; Hirose, Katsumi  
 PA Shionogi and Co., Ltd., Japan  
 SO Japan. Kokai, 7 pp.  
 CODEN: JKXXAF  
 DT Patent  
 LA Japanese  
 FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 50076072	A2	19750621	JP 1973-125187	19731107
	JP 58021626	B4	19830502		

GI For diagram(s), see printed CA Issue.

AB Halides I (X = halo; R = H, alkyl; Z = O, S; R1-R6 = H, alkyl, alkoxy, carboxy, amino, carbamoyl, NO2, cyano, OH, acyloxy, acylamino, CF3, halo, where either 2 of R1-R6 may form a alicyclic or benzene ring fused to the pyridine or benzene ring; the CHRX group may be located on any of the arom. rings) are carboxylated to give title acids (I; X = CO2H) (II). II, e.g. III or IV, have antiinflammatory, and analgesic effects (no data). Thus, 1.3 g V, prepd. from 5-phenoxy-3-(.alpha.-hydroxyethyl)pyridine and PBr3 in CCl4, was metalated with BuLi in THF at -30.degree. and treated with CO2 to give III, also prepd. via Grignard reagent derived from V or by treating V with NaCN in Me2SO and subsequent hydrolysis. Among 93 more II prepd. were 6-phenoxy-3-pyridylacetic acid, IV, 2-[6-(2-pyridyloxy)-2-naphthyl]propionic acid, and 2-(6-phenylthio-3-pyridyl)propionic acid.

⑨日本国特許庁(JP)

⑩特許出願公告

## ⑪特許公報(B2) 昭58-21626

⑫Int.Cl.<sup>3</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬公告 昭和58年(1983)5月2日

C 07 D 213/64

7138-4C

213/65

7138-4C

213/68

7138-4C

213/70

7138-4C

213/82

7138-4C

213/85

7138-4C

215/22

6675-4C

217/24

6675-4C

//A 61 K 31/44

ABR

6675-4C

31/455

ABG

6675-4C

31/47

AAH

6675-4C

発明の数 3

(全11頁)

1

2

## ⑭置換酢酸誘導体の製造法

⑮特 願 昭48-125187

⑯出 願 昭48(1973)11月7日

⑰公 開 昭50-76072

⑱昭50(1975)6月21日

⑲発 明 者 前田量三

大阪市東住吉区湯屋町1の102

⑳発 明 者 広瀬勝己

堺和岡市東ヶ丘町808の55

㉑出 願 人 塩野義製薬株式会社

大阪市東区通修町3丁目12番地

㉒代 理 人 弁理士 岩崎光隆

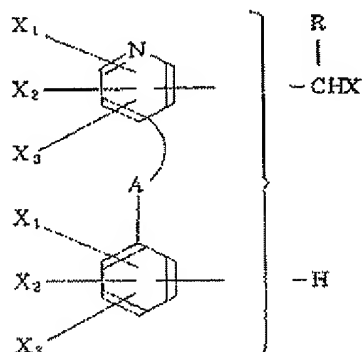
## ㉓引用文献

Collect. Czech. Chem. Commun. 38, 15 (6), 1693-9 (1973)

Collect. Czech. Chem. Commun. 38, (9), 2778-87 (1973)

## ㉔特許請求の範囲

1 一般式



[式中、 $X_1$ 、 $X_2$ および $X_3$ はそれぞれ水素、アルキル基、カルボモイル基またはシアノ基を表わし、これらの置換基のうちの任意の2置換基が結合してピリジン環に縮合する脂環またはベンゼン5環を形成してもよく、 $Y_1$ 、 $Y_2$ および $Y_3$ はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルゴキシル基、アミノ基、カルボモイル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、またはハロゲンを表わし、これらの置換基のうちの任意の2置換基が結合してベンゼン環に縮合する脂環またはベンゼン環を形成してもよく、 $X$ はハロゲンを表わし、 $A$ は酸素または硫黄を表わし、 $R$ は水素または低級アルキル基を表わす。ただし上記一般式中の

$\sim CHX$  基は2個の置換基により形成されたベンゼン環上に存在してもよく、 $A$ が硫黄の

20  $Y_1$   $Y_2$   $Y_3$   $A$ —基がピリジン環の2位を置

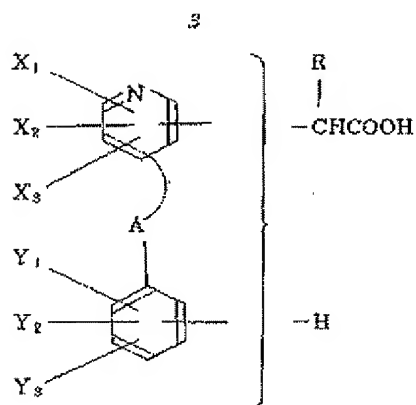
30  $R$   $\sim CHX$  基は2個の置換基により形成されたベンゼン環上に存在してもよく、 $A$ が硫黄の

25 換する場合は $R$ が水素の $\sim CHX$  基はピリジン環の3位を置換しない。)

で示される化合物をシアノ化後、加水分解し、一般式

(2)

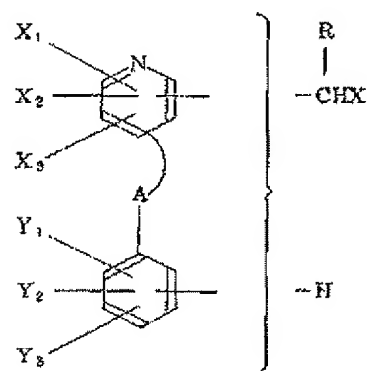
特公 昭58-21626



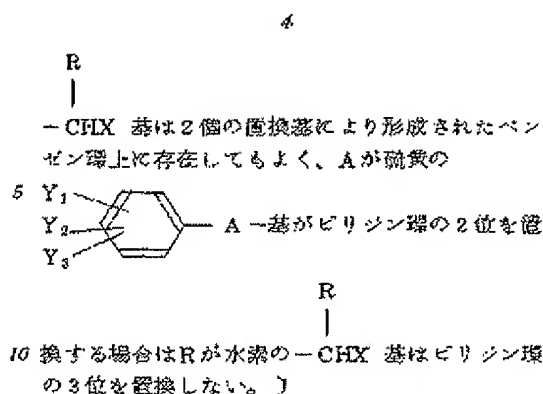
〔式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $A$ および $R$ は前記と同意義を表わす。〕

で示される化合物を得ることを特徴とする置換酢酸誘導体の製造法。

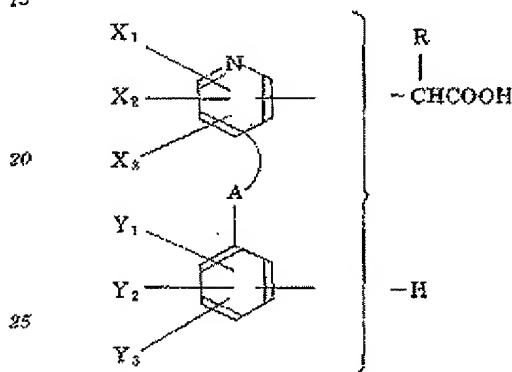
## 2 一般式



〔式中、 $X_1$ 、 $X_2$ および $X_3$ はそれぞれ水素、アルキル基、カルバモイル基またはシアノ基を被われ、これらの置換基のうちの任意の2置換基が結合してピリジン環に結合する脂環またはベンゼン環を形成してもよく、 $Y_1$ 、 $Y_2$ および $Y_3$ はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、またはハロゲンを被われ、これらの置換基のうちの任意の2置換基が結合してベンゼン環に結合する脂環またはベンゼン環を形成してもよく、 $X$ はハロゲンを被われ、 $A$ は酸基または硫黄を表わし、 $R$ は水素または低級アルキル基を表わす。ただし上記一般式中の



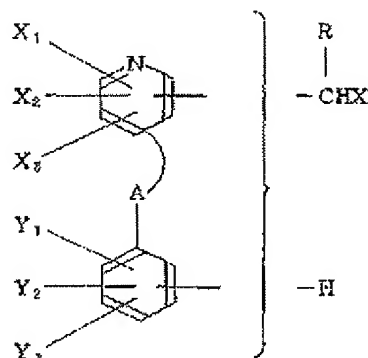
で示される化合物をグリニヤール試薬とした後、二酸化炭素を反応させ、ついで加水分解し、一般式



〔式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $A$ および $R$ は前記と同意義を表わす。〕

30 で示される化合物を得ることを特徴とする置換酢酸誘導体の製造法。

## 3 一般式



(3)

特公 昭58-21626

5

6

〔式中、 $X_1$ 、 $X_2$ および $X_3$ はそれぞれ水素、アルキル基、カルバモイル基またはシアノ基を表わし、これらの置換基のうちの任意の2置換基が結合してピリジン環に結合する脂環またはベンゼン環を形成してもよく、 $Y_1$ 、 $Y_2$ および $Y_3$ はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、またはハロゲンを表わし、これらの置換基のうちの任意の2置換基が結合してベンゼン環に結合する脂環またはベンゼン環を形成してもよく、 $X$ はハロゲンを表わし、 $A$ は酸素または硫黄を表わし、 $R$ は水素または低級アルキル基を表わす。ただし上記一般式の

$R$   
|  
-CHX 基は2個の置換基により形成されたベンゼン環上に存在してもよく、 $A$ が硫黄の

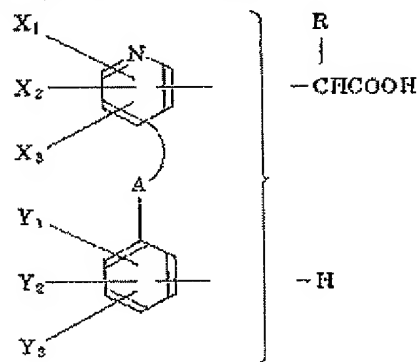


$A$ -基がピリジン環の2位を

20  
換する場合は $R$ が水素の-CHX 基はピリジン環の3位を置換しない。〕

25  
で示される化合物をアルカリ金属化合物とした後、※

※二酸化炭素を反応させて一般式



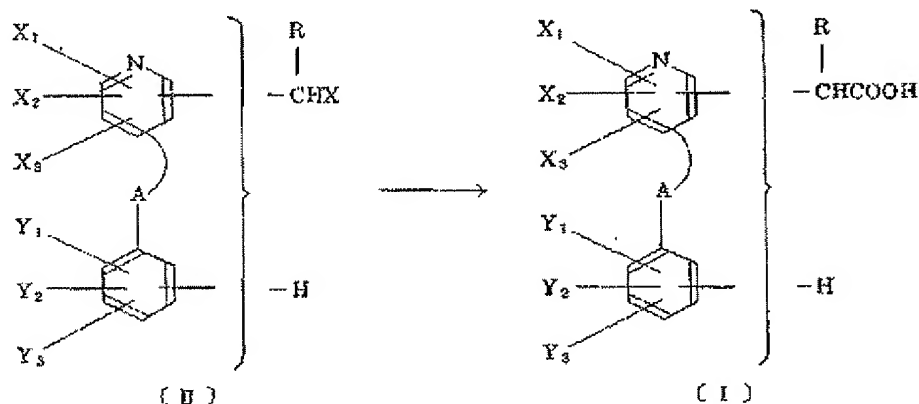
〔式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $A$ および $R$ は前記と同意義を表わす。〕

で示される化合物を得ることを特徴とする置換酢酸誘導体の製造法。

発明の詳細な説明

本発明は置換酢酸誘導体の製造法に関し、さらに詳しくは優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)および鎮痛作用を示し、医薬またはその合成中間体として有用な置換酢酸誘導体の製造法に関する。

本発明方法の要旨は次式によつて示される。



〔式中、 $X_1$ 、 $X_2$ および $X_3$ はそれぞれ水素、アルキル基、カルバモイル基またはシアノ基を表わし、これらの置換基のうちの任意の2置換基が結合してピリジン環に結合する脂環またはベンゼン

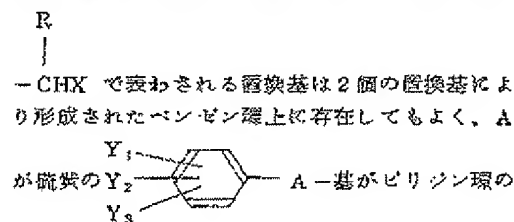
環を形成してもよく、 $Y_1$ 、 $Y_2$ および $Y_3$ はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミ

(4)

特公 昭58-21626

7

ノ基、トリフルオロメチル基またはハロゲンを表わし、これらの置換基のうちの任意の2置換基が結合してベンゼン環に縮合する脂環またはベンゼン環を形成してもよく、Xはハロゲンを表わし、Aは酸素または硫黄をあらわし、Rは水素あるいは低級アルキル基を表わす。ただし、上記一般式



2位を置換する場合はRが水素の一CHX基はピリジン環の3位を置換しない。]

本発明方法は一般式〔II〕で示されるハロゲンアルキル誘導体をカルボキシル化反応に対して一般式〔I〕で示される対応する置換酢酸誘導体を

得ることを目的とする。

本発明方法の原料化合物〔II〕は対応するアルコール化合物をハロゲン化水素酸、ハロゲン化チオニルあるいはハロゲン化リンによつて常法通りハロゲン化することにより得られる。

この原料化合物〔II〕は一般式において示されるところとアルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソブトキシ）、カルボキシル基、カルバモイル基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、水酸基、アシルオキシ基（例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチルオキシ）、アシルアミノ基（例えば、アルキルアシルアミノ、無機炭酸アシルアミノ、アリールアシルアミノ）、トリフルオロメチル基またはハロゲン（例えば、塩素、臭素）から選ばれる同一または相異なる1～3個の置換基によつて各々ベンゼン環およびピリジン環が置換されていてもよい有機ハロゲン化合物である。

本発明方法の実施においては通常ベンジル型ハロゲン化物に対して用いられるすべてのカルボキシル化方法を用い得るが、その2、3を例示すると次のとおりである。

まず一例としてはハロゲンアルキル誘導体〔II〕

8

のハロゲン原子をシアノ基に置換する。この反応は不活性溶媒（例えば、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリドン、水、メタノール、エタノール）中シアノ化試剤（例えば、シアノ化第一銅、シアニ化ナトリウム、シアニ化カリウム、ベンジルトリメチルアンモニウムシアナイド）を使用して通常加熱下を実施される。なお、ヨウ化ナトリウム、ヨウ素-ヨウ化カリウムを加えて反応の促進を図つてもよい。次いで得られたシアノアルキル誘導体のシアノ基をカルボキシル基に変換するため加水分解に付す。この加水分解は常法に従つて行えばよく、酸性条件下あるいは塩基性条件下のいずれでおこなつてもよい。酸としては塩酸、硫酸、硝酸、またはこれらと有機酸（例えば、酢酸）などとの混合物を用いることができ、塩基としては水酸化アルカリ、炭酸アルカリなどが用いられ、水あるいは含水溶媒の存在下で加熱することにより実施される。

さらに他の方法としてはグリニヤール試薬をカルボキシル化する方法がある。すなわち、ハロゲン化アルキル誘導体〔II〕に常法どおり金属マグネシウムを反応させてグリニヤール試薬をつくり、これに冷却下二酸化炭素を導入するかまたは固体炭酸と反応させ次いで加水分解に付すことにより目的とする置換酢酸誘導体を得られる。グリニヤール試薬の収率向上の爲窒素気流中で反応を行うこと、ヨウドあるいは臭化エチルなどの添加剤を加えること、その他通常のグリニヤール試薬によるカルボン酸合成の反応条件は本発明方法実施の際にも同様に用い得る。

また、アルカリ金属化合物と炭酸によるカルボン酸の合成法も利用できる。一般にはハロゲンアルキル誘導体〔II〕にブチルリチウムを反応させてリチウム化合物とした後これに二酸化炭素を導入することにより目的化合物〔I〕を得る。この方法においてブチルリチウムの代りにブロムベンゼンとリチウムまたは砂状ナトリウムアマルガムを用い得ること、二酸化炭素の代りに固体炭酸を用い得ることなども通常のアルカリ金属化合物によるカルボン酸の合成と同様である。

なおこれらのカルボキシル化反応中に変化を受けるピリジン環あるいはベンゼン環上の置換基はカルボキシル化反応前に適当な保護基で保護して

(5)

特公 昭58-21626

9

10

おき反応終了後保護基をはずすこと、あるいは反応中に加水分解等の変化を受けた置換基を反応終了後再び修飾してもとの置換基にもどすことなども必要に応じて考慮されてよい。

本発明方法においては上記されたカルボキシル 5 化反応に限定されるものでなく、一般式〔II〕で示される化合物をカルボキシル化して置換酢酸誘導体〔I〕にする方法をすべて包含するものである。かくして得られた置換酢酸誘導体〔I〕はさらに分離、精製あるいは製剤化の必要に応じて、 10 適当なアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム、カリウム）、アルカリ土金属塩（例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウム）、その他アルミニウム塩などに常法に従って変換することが可能である。

本発明方法の目的化合物である置換酢酸誘導体〔I〕およびその塩類は優れた抗炎症作用（抗リウマチ作用を含む）または鎮痛作用を示し、医薬またはその合成中間体として有用な化合物である。

以下実施例において本発明方法の態様を示す。 20 実施例 1

2-フエノキシ-5-クロロメチルピリジン 13.8gをジメチルスルホキシド90mlに溶解し、55℃でかきまぜながらシアニ化ナトリウムのジメチルスルホキシド溶液（4.6g/45ml） 25 を加え30分間反応させる。冷却後水を加え、エーテルで抽出し抽出液を水洗後炭酸カリウムで乾燥しエーテルを留去すると油状残渣12.7gを得る。アルミナカラムクロマトに付し、50%ベンゼン/ヘキサン溶出部より11.5gの6-フエノキシ-3-ピリジンアセトニトリルを得る。

IR<sub>max</sub><sup>CCl<sub>4</sub></sup> cm<sup>-1</sup> 2240。

本品2.0gに20%水酸化カリウム水溶液10mlおよびエタノール10mlを加え水浴上で1時間還流する。エタノールを留去後水を加えて希釈し、 35 塩酸で酸性とした後希重炭酸ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムおよびエーテルで洗滌後活性炭で処理する。次いで塩酸でpH4に調整し塩化ナトリウムで飽和しエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去すると6-フエノキシ-3-ピリジン酢酸1.75gを得る。エーテル/ヘキサンより再結晶するとmp 84~85℃を示す。IR<sub>max</sub><sup>Nujol</sup> cm<sup>-1</sup> 2500、1910、1720。

#### 実施例 2

5-フエノキシ-3-(α-ハイドロキシエチル)ピリジン5.2gを四塩化炭素20mlに溶解し-2~0℃で三臭化リンの四塩化炭素溶液（7.1g/4ml）に20分を要して滴下した後さらに20分間同温度で反応させ、次いで室温で一晩放置する。反応液を氷水中に投入し希炭酸ナトリウム水溶液で中和した後クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥後クロロホルムを留去し油状残渣と 10 して5-フエノキシ-3-(α-ブromoエチル)ピリジン6.5gを得る。本品は精製することなく次工程に用いる。

本品1.3gを新たに調製したテトラヒドロフラン10mlに溶解し、窒素気流をかきまぜながら 15 -30℃でブテルリチウム（1.46mmol）3.3mlを加え10分間反応させた後、乾燥炭酸ガスを2時間半導入する。冷却下に塩酸を加え複合体を分解した後テトラヒドロフランを留去し、残渣をエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去し、残渣に希重炭酸ナトリウム水溶液を加えて溶解しクロロホルムおよびエーテルで洗滌する。活性炭で処理後塩酸酸性としエーテルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去する。酢酸エチルより再結晶しmp 135~ 20 135.5℃の2-(5-フエノキシ-3-ピリジン)プロピオン酸を得る。

5-フエノキシ-3-(α-クロロエチル)ピリジンを用いて同様の結果を得る。

IR<sub>max</sub><sup>Nujol</sup> cm<sup>-1</sup> 2400、1900、1725。

#### 実施例 3

金属マグネシウム452mgを窒素気流中かきまぜながらテトラヒドロフラン2mlに懸濁し、臭化エチル0.2mlを加える。この反応液に5-フエノキシ-3-(α-ブromoエチル)ピリジン1.48gと臭化エチルのテトラヒドロフラン溶液（0.8ml/15ml）を15分を要して滴下し、次いで1時間還流する。さらに若干のマグネシウム残渣を認めるので臭化エチル0.2mlを加え30分還流する。次いで-15℃に冷却して乾燥炭酸ガスを3時間導入する。10%塩酸で複合体を分解し減圧でテトラヒドロフランを留去し残渣をエーテルで抽出。抽出液を水洗乾燥後エーテルを留去し残渣を希重炭酸ナトリウム水溶液に溶解し、クロロホルム次いでエーテルで洗滌する。活性炭で処理後 40

(6)

特公 昭58-21626

11

12

塩酸でpH 4に調整後エーテルで抽出。抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去し、mp 130～134℃の2-(5-フエノキシ-3-ピリジル)プロピオン酸を得る。酢酸エチルより再結晶し、mp 135～135.5℃の結晶を得る。

## 実施例 4

5-フエノキシ-3-( $\alpha$ -ブromoエチル)ピリジン2.78gをジメチルスルホキシド20mlに溶解し、55℃でかき混ぜながらシアン化ナトリウムのジメチルスルホキシド溶液(530mg/4ml)を加え2時間反応させる。冷却後水を加えエーテルで抽出。抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去し、油状残渣2.0gとして5-フエノキシ-3-( $\alpha$ -シアノエチル)ピリジンを得る。  
IR,  $\text{CCl}_4$   $\text{cm}^{-1}$  2250。  
max

本品は精製することなく次工程に用いる。

本品1.2gを20%水酸化カリウム水溶液60mlおよびエタノール60mlの混液に溶解し、6時間還流する。エタノールを留去後水を加えて希釈し、塩酸で酸性とした後重炭酸ナトリウムでアルカリ性としてクロホルムおよびエーテルで洗滌後活性炭で処理する。塩酸でpH 4に調整し析出する沈殿をろ取、水洗、乾燥するとmp 131～★

★134℃の2-(5-フエノキシ-3-ピリジル)プロピオン酸を得る。酢酸エチルより再結晶すると、mp 135～135.5℃の結晶を得る。

## 実施例 5

5 実施例1と同様に反応を行い、2-(3-クロロメチルフェノキシ)ピリジンから3-(2-ピリジルオキシ)フェニル酢酸、mp 110～111℃を得る。

## 実施例 6-95

10 実施例1と同様に反応を行い、下記の化合物を得る。なお下記表中で用いられる略号は下記の意味を授け、-A-欄において例えば2-Oはピリジン環の2位がエーテル結合をしていることを表わし、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>およびY<sub>3</sub>の各々の欄において例えば4-Clは母核の4位をクロルが置換していることを表わす。以下の実施例においても同様である。

Me: メチル基

Me: メトキシ基

Et: エチル基

iso-Bu: イソブチル基

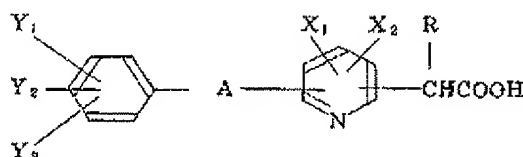
Ac: アセチル基

An: アニリノ基

Ca: カルシウム塩

Al: アルミニウム複合体

d: 分解点



実施例	R   -CHCOOH の位置	R	-A-	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	mp (°C)
6	4	H	2-O	H	H	H	H	H	93～94 d
7	4	H	2-O	H	H	4-Cl	H	H	152～ 153 d
8	4	Me	2-O	H	H	4-Cl	H	H	119～ 120 d
9	4	Me	2-O	H	H	H	H	H	98～99 d
10	4	H	2-O	H	H	3-Cl	H	H	123～ 124 d

(7)

特公 昭58-21626

13

14

表番号 の位置	R   -CHCOOH の位置	R	-A-	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	mp (°C)
11	4	H	2-O	H	H	2-Cl	H	H	133~ 134d
12	4	Me	2-O	H	H	2-Cl	H	H	107.5~ 108.5d
13	4	Me	2-O	H	H	3-Cl	H	H	84~85d
14	3	Me	2-O	H	H	4-Cl	H	H	110~ 111
15	3	Me	2-O	H	H	H	H	H	94~95
16	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	92~93
17	3	Me	6-O	H	H	4-Cl	H	H	114~ 115
18	2	Me	6-O	H	H	H	H	H	Ca 135~ 136
19	2	Me	6-O	H	H	4-Cl	H	H	Ca 80~ 81d
20	4	Me	2-S	H	H	4-Cl	H	H	Al 64~ 65
21	4	Me	2-O	H	H	4-Met	H	H	129~ 130d
22	4	Me	2-O	H	H	4-Me	H	H	101~ 102d
23	3	Me	6-S	H	H	H	H	H	114.5~ 115.5
24	3	Me	6-O	H	H	4-Me	H	H	98~99
25	4	Me	2-S	H	H	H	H	H	Ca 140~ 141
26	3	Me	6-O	H	H	4-Met	H	H	Ca 155
27	4	Et	2-O	H	H	4-Cl	H	H	92~93
28	3	H	6-O	H	H	4-Cl	H	H	116~ 117
29	3	Me	6-O	H	H	3-Cl	H	H	106~ 107
30	4	Me	2-O	H	H	4-CN	H	H	105~ 106d
31	3	Et	6-O	H	H	4-Cl	H	H	Al 236
32	4	Me	2-O	H	H	4-COOH	H	H	154~ 156d



(8)

特公 昭58-21626

15

16

実施例	R   -CHCOOH の位置	R	-A-	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	mp (°C)
33	4	Me	2-O	H	H	3-CF <sub>3</sub>	H	H	Ca 155~ 157
34	3	Me	6-S	H	H	4-Cl	H	H	Ca 150
35	4	Me	2-O	H	H	4-CONH <sub>2</sub>	H	H	160~ 162 (発泡) 200~ 201
36	4	Me	2-O	H	H	4-OH	H	H	Ca 187~ 189
37	4	Me	2-O	H	H	4-OAc	H	H	Ca 132.5 ~133.5
38	3	Me	6-O	H	H	4-OAc	H	H	Ca 145
39	3	Me	6-O	H	H	4-OH	H	H	Ca 205
40	4	Me	2-O	H	H	4-NO <sub>2</sub>	H	H	115~ 116 d
41	4	Me	2-O	H	H	4-NH <sub>2</sub>	H	H	132~ 133 d
42	4	Me	2-O	H	H	4-NHAc	H	H	142~ 143 d
43	4	Me	2-O	H	H	※1	H	H	136~ 137 d
44	4	Me	2-O	H	H	※2	H	H	206~ 208 d
45	3	Me	6-O	H	H	4-Br	H	H	119~ 120
46	4	Me	2-O	H	H	3,4-ベンゾ		H	138~ 139 d
47	3	Me	6-O	H	H	4-CN	H	H	120~ 121
48	3	Me	6-O	4-Me	H	H	H	H	135~ 136
49	3	Me	6-O	2-Me	H	H	H	H	92~93
50	3	Me	6-O	H	H	2-Me	3-Me	H	115~ 116
51	3	Me	6-O	H	H	2-Cl	H	H	96~97
52	3	Me	6-O	H	H	2-Me	H	H	65~67
53	3	Me	6-O	H	H	3-Me	H	H	81~82
54	3	Me	6-O	H	H	3-Me	5-Me	H	120~ 121

-178-

(9)

特公 昭58-21626

17

18

実施例	R   -CHCOOH の位置	R	-A-	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	mp (°C)
55	3	Me	6-O	H	H	3-Me	4-Me	H	90~91
56	3	Me	4-O	H	H	H	H	H	145~ 146
57	3	Me	6-O	H	H	4-iso-Bu	H	H	77~78
58	4	Me	2-O	H	H	2-Me	3-Me	H	86~87 d
59	3	H	6-O	H	H	2-Me	3-Me	H	120~ 121
60	3	Me	6-O	5-Me	H	H	H	H	107~ 108
61	3	Me	6-O	H	H	2-Me	5-Me	H	Ca 195 d
62	3	Me	6-O	H	H	2-Me	4-Me	H	Ca 189 d
63	3	Me	6-O	H	H	2-Me	6-Me	H	Ca 202 d
64	4	Me	2-O	H	H	3-Me	4-Me	H	123~ 124 d
65	4	Me	2-O	H	H	3-Me	5-Me	H	103~ 104 d
66	3	Me	6-O	H	H	2-Me	5-Me	5-Me	128~ 129
67	3	Me	6-O	H	H	2-Me	4-Me	5-Me	113~ 114
68	3	Me	6-O	H	H	3-Me	4-Me	5-Me	155~ 156
69	3	Me	6-O	H	H	2-Me	4-Me	6-Me	135~ 136
70	3	Me	6-O	H	H	3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	Ca 169 d
71	4	Me	2-O	H	H	2-Me	3-Me	5-Me	125~ 126 d
72	4	Me	2-O	H	H	3-Me	4-Me	5-Me	126~ 127 d
73	3	Me	6-O	H	H	2,3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	Ca 165~ 166 d
74	3	Me	6-O	H	H	3,4-ベンゾ		H	120.5~ 121.5
75	3	Me	6-O	H	H	2,3-ベンゾ		H	131~ 132
76	3	Me	6-O	4-Me	5-Me	H	H	H	144~ 145

-179-

(10)

特公 昭58-21626

19

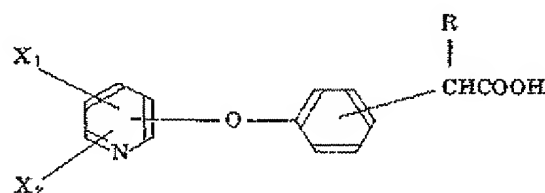
20

実施例	R   -CHCOOH の位置	R	-A-	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	mp (°C)
77	4	Me	2-O	5・6-ベンゾ		H	H	H	Ca 216~ 217
78	3	Me	6-O	4・5-ベンゾ		H	H	H	122~ 123
79	3	Me	6-O	4・5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	H	151~ 152
80	3	Me	6-O	H	H	3・4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	122.5~ 123.5
81	3	Me	6-O	H	H	3-Met	H	H	69.5~ 70.5
82	3	Me	6-O	2-Me	4-Me	H	H	H	Ca 218d

※1 : 4-NHCOOEt

※2 : 4-NHCOAn

注：上表におけるカルシウム塩は実施例26のそれは1/4水和物であり、  
 実施例25では1/2水和物、実施例34および39では1水和物、実  
 施例63、70、73、77および82では1.5水和物、実施例18、  
 19、33、37、61および62では2水和物であり、実施例36お  
 よび38では4水和物である。



実施例	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	フェノキシ 基の位置	R   -CHCOOH の位置	R	mp (°C)
83	H	H	2	3	Me	76~77
84	H	H	2	3	H	110~111
85	H	H	2	4	Me	129~130
86	5-CN	H	2	4	Me	198~200
87	5-CONH <sub>2</sub>	H	2	4	Me	211~212
88	H	H	3	4	Me	130~131
89	H	H	4	4	Me	180~181

—180—

(11)

特公 昭58-21626

21

22

実施例	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	フェノキシ 基の位置	R   ~CHCOOH の位置	R	mp (°C)
90	3・4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	4	Me	166~167
91	3・4-ベンゾ		2	4	Me	145~147
92	3-Me	4-Me	2	4	Me	155.6~156
93	4-Me	5-Me	2	4	Me	142~143
94	4-Me	H	2	4	Me	123~124
95	6-Me	H	2	4	Me	Ca 273~275

注：実施例95のカルシウム塩は1水和物である。

実施例 96

2-( $\alpha$ -ブロモエチル)-6-(2-ビリジ  
ルオキシ)ナフタリンを実施例1と同様に反応処理し、2-(6-(2-ビリジルオキシ)-2-  
ナフチル)プロピオン酸を得る。mp 197~  
198°C。